

Etudier le potentiel thérapeutique de l'inhibition des histone désacétylases dans un modèle de souris ALS FUS

Acronyme : HDACALS

Investigateur Principal : Ludo Van den Bosch

Subvention : 180 000€

Durée du projet : trois ans

Résumé du projet de recherche présenté par Ludo Van den Bosch

Ce projet est une continuation du projet de recherche sélectionné dans l'Appel à Projets 2016 qui visait à étudier le potentiel thérapeutique d'un inhibiteur de l'histone désacétylase 6 (HDAC6), l'ACY- 738. L'ACY- 738 est une molécule qui peut traverser la barrière hémato- encéphalique et qui a donné des premiers résultats très intéressants en terme d'amélioration des signes cliniques et de survie. Ces résultats viennent d'être publiés :

Rossaert et al. *Acta Neuropathologica Communications* (2019) 7:107
<https://doi.org/10.1186/s40478-019-0750-2>


Acta Neuropathologica
Communications

RESEARCH

Open Access

Restoration of histone acetylation ameliorates disease and metabolic abnormalities in a FUS mouse model



Elisabeth Rossaert^{1,2} , Eveliina Pollari^{1,2}, Tom Jaspers^{1,2}, Lawrence Van Helleputte^{1,2}, Matthew Jarpe³, Philip Van Damme^{1,2,4}, Katrien De Bock⁵, Matthieu Moisse^{1,2*} and Ludo Van Den Bosch^{1,2*}

Les HDAC sont des enzymes qui jouent un rôle important dans la régulation de l'acétylation des protéines. L'acétylation est une modification post-traduction qui contrôle plusieurs processus cellulaires différents.

Etudier le potentiel thérapeutique de l'inhibition des histone désacétylases dans un modèle de souris ALS FUS

Si les résultats obtenus ont bien confirmé le potentiel thérapeutique de l'ACY- 738, il a été trouvé de façon surprenante que cette activité thérapeutique ne passait pas par une inhibition de l'HDAC6 comme prévu.

Ce nouveau projet vise donc à comprendre par quel mécanisme l'ACY- 738 induit ces résultats cliniques. Nous allons d'abord évaluer la contribution de chaque HDAC dans la maladie chez des souris FUS en réalisant des modèles Kock out (suppression d'un gène) en particulier pour HDAC 1, 2 et 3 qui sont les cibles secondaires de l'ACY -738. Puis nous confirmerons les résultats trouvés en inhibant sélectivement l'HDAC trouvé par un composé. Nous chercherons ensuite à comprendre le mécanisme pathologique de l'HDAC trouvé.

L'identification de la cible thérapeutique est en effet cruciale pour développer un médicament efficace et sans effets secondaires pour les malades.

Ce projet est mené par **Ludo Van den Bosch, Vesalius Resarch Center, Leuven**



Ludo Van den Bosch présentant les résultats finaux du projet 2016 lors de la réunion scientifique annuelle de la Fondation à Tours le 14 mai 2019